

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-135918

| ⑤Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ④公開 平成3年(1991)6月10日 |
|------------------------|-------|---------|---------------------|
| A 61 K 31/70 | A B D | 7431-4C | |
| 31/675 | | 7431-4C | |
| // C 07 H 19/067 | | 7822-4C | |
| 19/073 | | 7822-4C | |
| 19/167 | | 7822-4C | |
| 19/173 | | 7822-4C | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁) | | | |

⑤発明の名称 免疫賦活剤

②特 願 平1-276343

②出 願 平 1 (1989)10月23日

特許法第30条第1項適用 平成1年5月30日、日本外科系連合学会発行の「日本外科系連合学会第14回学術集会抄録号」に発表

| | | |
|--------|------------|-------------------|
| ②発 明 者 | 小 越 章 平 | 高知県高知市高須1823-1 |
| ⑦出 願 人 | 株式会社大塚製薬工場 | 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 |
| ⑦出 願 人 | 味の素株式会社 | 東京都中央区京橋1丁目5番8号 |
| ⑭代 理 人 | 弁理士 三 枝 英二 | 外2名 |

明細書

発明の名称 免疫賦活剤

特許請求の範囲

① 下記相対モル比の核酸構成成分及び／又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする免疫賦活剤。

| 核 酸 構 成 成 分 | 相 対 モ ル 比 |
|--------------|-----------|
| イ ノ シ ン | 4 |
| シ チ ジ ン | 4 |
| 5'-GATTTC-3' | 4 |
| ウ リ ジ ン | 3 |
| チ ミ ジ ン | 1 |

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は免疫賦活剤に関する。

従来技術とその課題

外科手術、熱傷等の侵襲時や重傷疾病時には、患者は栄養障害に落ちいり、生体防御能もそれに

伴って低下することが知られている。之等生体防御能の低下した患者は、術後感染症への罹患、疾病の重症化、各種病原菌による日和見感染等の危険にさらされることとなり、何等かの予防処置が要望される。

一方、従来より経口摂取が不可能又は困難な患者に対しては、高カロリー輸液（TPN）等により、糖、電解質、アミノ酸、脂肪、ビタミン類等の各種栄養素を補給する技術が開発され、患者の栄養状態の改善にかなりの効果をあげており、また上記技術によれば、患者の体力を増強し、免疫能もある程度回復できることが知られている。更に、抗生物質の投与による感染症の防止や治療も一般に普及している。

しかしながら、上記 TPN 等の非経口的栄養法では、必ずしも細胞性免疫能は回復できず、依然として上記感染症等の危険性は回避され得ないことがしばしば経験されている。また上記抗生物質

課題を解決するための手段

の適用も、抗生物質の種類が非常に難しく、その投与が有効でない場合があったり、長期投与による菌交替現象や副作用の発生等の問題があり、自ずと限界がある。

上記現状に鑑み、本発明者らは生体防御能の低下した患者等に対する免疫賦活作用を奏し得る新しい薬剤を提供することを目的として鋭意研究を重ねた。その結果、本発明者らが先に栄養補給製剤として開発した特定の核酸構成成分を含有する組成物〔特開昭58-233142号公報参照〕の内に、之等組成物本来の輸液形態等による生体内投与での蛋白合成促進効果、栄養管理及び要素平衡の維持効果等や肝疾患患者の治療効果〔特開昭61-277619号公報参照〕の他に、実に驚くべきことに、上記目的に合致する免疫賦活効果を奏し得るものが存在することを見出した。本発明はこの新しい知見に基づいて完成されたものである。

患、虫垂炎、麻疹、熱症等の各種疾患患者に適用することにより、之等各患者の免疫能を向上させて疾病に対する治癒力を高め、回復までの期間を短縮でき、肺炎、敗血症、腎盂炎等への二次感染の予防をも充分に行ない得る。

本発明免疫賦活剤は、上記特定の核酸構成成分及び／又はその薬理的に許容される塩を上記特定モル比で配合させることを必須とする。ここで用いられる核酸構成成分の薬理的に許容される塩は通常の各種のものでよく、特に5'-グアノシン-n'-リン酸（以下「5'-GMP」という）は、溶解度の高い二ナトリウム塩等の形態で用いられるのが好ましい。

本発明免疫賦活剤は、上記組成となる量の各成分を秤量混合して、常法に従いその適用に適した各種の形態に調製される。該形態は、一般的医薬製剤と同様のものとすることができ、特に制限はないが、通常静脈内投与に適した注射剤形態であ

即ち本発明は、下記相対モル比の核酸構成成分及び／又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする免疫賦活剤に係わる。

| 核酸構成成分 | 相対モル比 |
|-----------------|-------|
| イ ノ シ ン | 4 |
| シ チ ジ ン | 4 |
| 5'-グアノシン-n'-リン酸 | 4 |
| ウ リ ジ ン | 3 |
| チ ミ ジ ン | 1 |

本発明の免疫賦活剤は、生体の免疫能を顕著に賦活できる作用を奏し得、これを例えば術前患者に適用すれば、術後も該患者の免疫能を低下させることなく維持できる。また術後患者への適用によれば、侵襲により低下した免疫能を賦活させて術後感染症への罹患を防止することができる。更に本発明免疫賦活剤は、これを癌、肝疾患、腎疾

るのが好ましい。上記製剤形態の本発明免疫賦活剤は、これを単独で患者に適用することにより、本発明所期の優れた免疫賦活効果を奏し得る。特に本発明製剤は、TPN適用時に該TPNと併用投与されるのが望ましく、この併用投与によれば、TPNに用いられるアミノ酸の生体利用率を増加させ、蛋白合成の促進による栄養改善効果を高め、本発明所期の免疫賦活効果をより一層高めることができる。尚、上記で併用投与される高カロリー輸液剤は、通常の各種のものでよい。またこの併用投与の際、本発明免疫賦活剤は高カロリー輸液剤に混注して用いることも可能であり、この混注に際して、該賦活剤は、併用されるアミノ酸、糖、電解質、脂肪、ビタミン類、微量元素等のいずれの成分とも容易に混合でき、配合変化を起こす等の問題もない。

本発明免疫賦活剤の各種形態への調製は、いずれも常法に従うことができる。例えば注射剤形態

の本発明製剤は、通常の注射剤と同様にして、代表的には注射用蒸留水に上記各種成分の所定量を混合溶解し、必要に応じて、慣用される各種の添加剤成分、例えば塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のpH調節剤や安定化剤等の適当量を加え、得られる水溶液を加熱滅菌又は無菌ろ過等により無菌化することにより調製できる。

かくして調製される本発明免疫賦活剤のpHは、通常の輸液剤等の注射剤と同様のものとすることができ、好ましくは約3.0～9.0、特に好ましくは約5.0～8.0の範囲とすることができ、また該製剤中の核酸構成成分及び(又は)その薬理的に許容される塩の濃度は、通常約0.5～10W/V%、好ましくは約2～8W/V%の範囲とされるのが適当である。

本発明免疫賦活剤の患者に対する適用量(投与量)は、これを投与すべき患者の病理状態、年齢、

体重、性別、疾患の程度、併用薬剤の種類等により適宜選択され、特に限定されるものではないが、通常一般には一日に成人一人当たり約0.5～50 μ l、好ましくは約1～20 μ lとなる量を目安とすることができ、これは適宜増減させ得る。

本発明免疫賦活剤は、その単独投与によって、充分に本発明所期の効果を奏し得るものであるが、患者の病理状態によっては、従来公知の他の免疫賦活剤と併用することもでき、これによって該併用薬剤の効果を更に増進させて、患者の免疫能が正常化されるまでの期間を更に短縮させることもできる。また上記併用によれば各薬剤の投与量を軽減することもでき、この点から単独投与よりも一層好適な場合がある。

実施例

以下、本発明を更に明らかにするため本発明免疫賦活剤の製造例を実施例として挙げ、次いで試験例を挙げる。

実施例 1

下記組成となる量の各成分の純結晶を、注射用蒸留水に添加し、攪拌溶解して全量を1 μ とした。次いで得られた水溶液を無菌ろ過して注射剤容器に充填し、容器を閉塞後、これをオートクレーブ中、105℃下に40分間滅菌処理して、注射剤(5 μ 注×200本)としての本発明免疫賦活剤(総遊離核酸濃度3.35W/V%)を調製した。

| | 濃度(W/V%) | モル比 |
|------------|----------|-----|
| イノシン | 0.80 | 4 |
| シチジン | 0.73 | 4 |
| 5'-GMP・2Na | 1.22 | 4 |
| ウリジン | 0.55 | 3 |
| チミジン | 0.18 | 1 |

試験例 1

ウィスター(Wistar)系雄性ラットを4週齢から9週齢まで、下記第1表に示す精製飼料(NF)を用いて飼育して、核酸構成成分の外来的摂取量

を欠乏させた群(NF群)を作成した。

第 1 表

| 成 分 | 配合量 (wt%) |
|--|-----------|
| コーンスターチ | 41.5 |
| カゼイン | 25.0 |
| アルファ澱粉 | 10.0 |
| セルロースパウダー | 8.0 |
| リノールサラダ油 | 6.0 |
| AIN76TM塩混合 (オリエンタル酵母社製) | 3.5 |
| グラニュー糖 | 5.0 |
| AIN76TMビタミン混合 (オリエンタル酵母社製) + 重酒石酸コリン | 1.0 |
| 合 計 | 100.0 |

また対照として、同一期間を市販ラット用飼料CRF-1(日本チャールス・リバー社製)で飼育した群(CRF-1群)を作成した。

前記NF群の一部を更に2群に分け、NFでの

飼育後に、その一方は第2表に示す組成の高カロリー輸液を1週間投与（IVH群とする）した。また他方は同輸液に実施例1で調製した本発明免疫賦活剤の2 μ g/kg/日となる量を添加したものを同期間投与（本発明群とする）した。

第 2 表

| 成 分 | 投 与 量 |
|------------------|--------------------|
| ブドウ糖 | 61.24 g/kg/日 |
| アミノ酸 | 6.26 " |
| Na ⁺ | 11.28 mEq/kg/日 |
| K ⁺ | 2.67 |
| Ca ⁺ | 1.50 |
| Mg ²⁺ | 1.60 |
| Cl ⁻ | 11.28 |
| P | 0.99 |
| 総カロリー | 270.0 kcal/kg/日 |
| 総窒素 | 1.0 g/kg/日 |
| 総液量 | 270.0 μ l/kg/日 |

ファイバーフィルターをシンチレーションバイアルに入れ、シンチレーター（Atomlight, Du Pont NEN Research Product 社製）を13 μ g加えて、液体シンチレーションカウンター（Aloka 904、アロカ社製）で放射能を測定した。

各群について、対照としてCon A を含まない培養液でも同様の操作を行なって放射能を測定し、この値に対する上記Con A を含む培養液での放射能値の比（SI）を求めた。

結果をmean \pm SDにて、下記第3表に示す。

第 3 表

| | S I | | |
|------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| | Con A 濃度 (μ g/ μ l) | | |
| | 0.25 | 0.50 | 1.00 |
| CRF-1 群 (n=3) | 1.987 \pm 0.623 | 3.236 \pm 1.340 | 5.189 \pm 2.180 |
| NF 群 (n=3) | 1.464 \pm 0.412 | 2.194 \pm 0.858 | 3.479 [*] \pm 0.730 |
| IVH 群 (n=4) | 1.562 \pm 0.171 | 2.389 \pm 0.346 | 4.266 \pm 0.199 |
| 本発明群 (n=4) | 2.046 \pm 0.415 | 2.716 \pm 0.532 | 5.456 ^{**} \pm 0.599 |

尚、表中^{*}はCRF-1群に対して $P < 0.05$ を示し、また^{**}はIVH群に対して $P < 0.01$ を示す。

上記第3表より明らかなように、本発明群はIVH群と比較して、NFでの飼育により低下した免疫能を有意に回復させる効果を奏し、このことから本発明免疫賦活剤の有用性が確認される。

（以 上）

代理人 弁理士 三 枝 英 二

